

Healthypharm B.V., Breda		Module 1 Administrative information and prescribing information
Etos Maagzuurremmende capsules Omeprazol 10 mg, maagsapresistente capsules, hard	RVG 113515	
omeprazol		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 - 1

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Etos Maagzuurremmende capsules Omeprazol 10 mg, maagsapresistente capsules, hard

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Etos Maagzuurremmende capsules Omeprazol 10 mg capsule: één capsule bevat 10 mg omeprazol.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

- Elke 10 mg capsule bevat 51 tot 58 mg sucrose

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Maagsapresistente capsule, hard

Etos Maagzuurremmende capsules Omeprazol 10 mg capsule: ondoorzichtig witte capsule met opdruk "OM 10" met gebroken witte tot crèmekleurige ronde microkorrels.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Etos Maagzuurremmende capsules Omeprazol maagsapresistente capsules zijn geïndiceerd voor de behandeling van refluxsymptomen (bijvoorbeeld brandend maagzuur, zure oprispingen) bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering bij volwassenen

De aanbevolen dosis bedraagt eenmaal daags 20 mg gedurende 14 dagen.

Het kan nodig zijn om gedurende 2-3 opeenvolgende dagen de capsules in te nemen om een verbetering van de symptomen te bereiken.

De meeste patiënten zijn binnen 7 dagen verlost van brandend maagzuur. Wanneer de symptomen volledig zijn verdwenen, dient de behandeling te worden gestopt.

Speciale patiëntengroepen

Verminderde nierfunctie

Voor patiënten met een verminderde nierfunctie is aanpassing van de dosering niet nodig (zie rubriek 5.2).

Department of Regulatory Affairs	Date: 03-2023	Authorisation	Disk: NB/130083-10mg	Rev. 13.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------------	------------------	---------------------

Healthypharm B.V., Breda		Module 1 Administrative information and prescribing information
Etos Maagzuurremmende capsules Omeprazol 10 mg, maagsapresistente capsules, hard	RVG 113515	
omeprazol		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 - 2

Verminderde leverfunctie

Voor patiënten met een verminderde leverfunctie is een dagelijkse dosis van 10-20 mg mogelijk voldoende (zie rubriek 5.2).

Ouderen (> 65 jaar oud)

Voor ouderen is aanpassing van de dosering niet nodig (zie rubriek 5.2).

Wijze van toediening

Aanbevolen wordt om Etos Maagzuurremmende capsules Omeprazol capsules 's ochtends in te nemen, bij voorkeur zonder voedsel, en in zijn geheel door te slikken met een half glas water. Niet op de capsules kauwen en de capsules niet verpulveren.

Voor patiënten met slikproblemen

De patiënten kunnen de capsule openen en de inhoud ervan doorslikken met een half glas water of na menging met een licht zure vloeistof zoals vruchtensap of appelmoes of met niet-koolzuurhoudend water. Men moet de patiënten aanraden om de dispersie onmiddellijk in te nemen (of binnen een half uur), en vóór het drinken altijd goed te roeren, daarna met een half glas water te spoelen en dit leeg te drinken. Patiënten kunnen eventueel ook op de capsule zuigen en de korrels doorslikken met een half glas water. Patiënten mogen niet kauwen op de maagsapresistente korrels.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel, voor gesubstitueerde benzimidazolen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Omeprazol mag, net als andere protonpompremmers (PPI's), niet gelijktijdig met nelfinavir worden gebruikt (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

In geval van alarmerende verschijnselen (bijvoorbeeld significant onbedoeld gewichtsverlies, herhaaldelijk overgeven, dysfagie, braken van bloed of zwarte ontlasting) en bij een (vermoedelijke) maagzweer, moet een maligne aandoening worden uitgesloten aangezien de behandeling de symptomen kan verlichten en de diagnose kan vertragen.

Gelijktijdige toediening van protonpompremmers met atazanavir wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5). Wanneer de combinatie van atazanavir met een protonpompremmer niet kan worden vermeden, wordt nauwkeurige klinische controle (bijvoorbeeld *viral load*) in combinatie met een verhoging van de dosering van atazanavir tot 400 mg samen met 100 mg ritonavir aanbevolen. De dosering van omeprazol 20 mg mag niet worden overschreden.

Omeprazol is een CYP2C19-remmer. Bij aanvang of beëindiging van behandeling met omeprazol moet met de mogelijkheid van interacties via CYP2C19 gemetaboliseerde geneesmiddelen rekening worden gehouden. Er is een interactie waargenomen tussen clopidogrel en omeprazol (zie rubriek 4.5). De klinische relevantie van deze interactie is onzeker. Als voorzorgsmaatregel dient het gelijktijdig gebruik van omeprazol en clopidogrel te worden ontmoedigd.

Department of Regulatory Affairs	Date: 03-2023	Authorisation	Disk: NB/130083-10mg	Rev. 13.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------------	------------------	---------------------

Healthypharm B.V., Breda		Module 1 Administrative information and prescribing information
Etos Maagzuurremmende capsules Omeprazol 10 mg, maagsapresistente capsules, hard	RVG 113515	
omeprazol		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 - 3

De behandeling met protonpompremmers kan leiden tot een licht verhoogd risico op gastro-intestinale infecties, zoals *Salmonella*- en *Campylobacter* (zie rubriek 5.1).

Subacute cutane lupus erythematosus (SCLE)

Protonpompremmers worden geassocieerd met zeer zeldzame gevallen van SCLE. Indien laesies optreden, vooral in gebieden van de huid die worden blootgesteld aan zonlicht, en indien deze laesies gepaard gaan met artralgie, dient de patiënt onmiddellijk medische hulp in te roepen en dient de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg te overwegen de behandeling met Etos Maagzuurremmende capsules Omeprazol stop te zetten. SCLE na eerdere behandeling met een protonpompremmer kan het risico van SCLE bij gebruik van andere protonpompremmers verhogen.

Interferentie met laboratoriumtesten

Een verhoogde spiegel van chromogranine A (CgA) kan onderzoeken naar neuro-endocriene tumoren verstoren. Om deze interferentie te voorkomen moet een behandeling met Etos Maagzuurremmende capsules Omeprazol ten minste vijf dagen vóór de CgA-metingen worden gestopt (zie rubriek 5.1). Als de spiegels van CgA en gastrine na de eerste meting niet zijn genormaliseerd, moeten de metingen 14 dagen na stopzetting van de behandeling met de protonpompremmer worden herhaald.

Patiënten met langdurig terugkerende symptomen van indigestie of brandend maagzuur dienen hun arts regelmatig te raadplegen. Vooral patiënten ouder dan 55 jaar die dagelijks een vrij verkrijgbaar middel gebruiken tegen indigestie of brandend maagzuur moeten hun apotheker of arts inlichten.

Nierfunctie verminderd

Acute turbulo-interstitiële nefritis (TIN) is waargenomen bij patiënten die omeprazol gebruiken en kan op elk moment tijdens de behandeling met omeprazol optreden (zie rubriek 4.8). Acute turbulo-interstitiële nefritis kan leiden tot nierfalen.

Bij vermoedelijke TIN dient de behandeling met omeprazol te worden stopgezet en dient onmiddellijk een passende behandeling te worden ingesteld.

Patiënten dienen een arts te raadplegen indien:

- zij in het verleden een maagzweer of een gastro-intestinale operatie gehad hebben;
- zij continu gedurende 4 of meer weken een symptomatische behandeling voor indigestie of brandend maagzuur krijgen;
- zij geelzucht hebben of een ernstige leverziekte;
- zij ouder zijn dan 55 jaar en nieuwe of onlangs veranderde symptomen bemerken.

Patiënten dienen omeprazol niet preventief te gebruiken.

Hulpstoffen

Etos Maagzuurremmende capsules Omeprazol 10 mg, maagsapresistente capsules, hard bevatten sucrose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Etos Maagzuurremmende capsules Omeprazol 10 mg, maagsapresistente capsules, hard bevatten natrium. Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Department of Regulatory Affairs	Date: 03-2023	Authorisation	Disk: NB/130083-10mg	Rev. 13.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------------	------------------	---------------------

Healthypharm B.V., Breda		Module 1 Administrative information and prescribing information
Etos Maagzuurremmende capsules Omeprazol 10 mg, maagsapresistente capsules, hard	RVG 113515	
omeprazol		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 - 4

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van omeprazol op de farmacokinetiek van andere werkzame stoffen

Werkzame stoffen met pH-afhankelijke absorptie

Vanwege de verminderde hoeveelheid zuur in de maag door de behandeling met omeprazol, kan de absorptie van geneesmiddelen waarbij de absorptie afhankelijk is van de pH in de maag toe- en afnemen.

Nelfinavir, atazanavir

De plasmaconcentraties van nelfinavir en atazanavir verminderen bij gelijktijdige toediening met omeprazol.

De gelijktijdige toediening van omeprazol met nelfinavir is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Gelijktijdige toediening van omeprazol (eenmaal daags 40 mg) vermindert de gemiddelde nelfinavir blootstelling met ca. 40% en de gemiddelde blootstelling aan de farmacologisch-actieve metaboliet M8 was met ca. 75-90% gedaald. De interactie kan eveneens gepaard gaan met een remming van CYP2C19.

De gelijktijdige toediening van omeprazol met atazanavir wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). De gelijktijdige toediening van omeprazol (eenmaal daags 40 mg) en atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg aan gezonde vrijwilligers leidde tot een daling van de blootstelling aan atazanavir van 75%. Verhoging van de dosering van atazanavir tot 400 mg woog niet op tegen het effect van omeprazol op de blootstelling aan atazanavir. De gelijktijdige toediening van omeprazol (eenmaal daags 20 mg) en atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg aan gezonde vrijwilligers leidde tot een daling van de blootstelling aan atazanavir van ongeveer 30%, in vergelijking met atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg eenmaal daags.

Digoxine

Bij gelijktijdige behandeling van gezonde personen met omeprazol (dagelijks 20 mg) en digoxine steeg de biologische beschikbaarheid van digoxine met 10%. Zelden werd toxiciteit met digoxine gerapporteerd. Voorzichtigheid moet worden betracht wanneer omeprazol in hoge doseringen aan bejaarde patiënten toegediend wordt. Therapeutische controle van digoxine moet dan versterkt worden.

Clopidogrel

In een cross-over klinische studie werden clopidogrel alleen (300 mg aanvangsdosis, gevolgd door 75 mg/dag) en clopidogrel met omeprazol (80 mg tegelijk met clopidogrel) gedurende 5 dagen toegediend. De blootstelling aan de actieve metaboliet van clopidogrel was afgenomen met 46% (dag 1) en 42% (dag 5) toen clopidogrel en omeprazol tegelijk werden toegediend. Gemiddelde remming van plaatjesaggregatie (IPA) was verminderd met 47% (24 uur) en 30% (dag 5) toen clopidogrel en omeprazol tegelijk werden toegediend. Een andere studie liet zien dat door toediening van clopidogrel en omeprazol op verschillende tijdstippen de interactie, die waarschijnlijk wordt gedreven door het remmende effect van omeprazol op CYP2C19, niet kon worden voorkomen. Rapportages van observationele en klinische studies zijn inconsistent wat betreft de klinische implicaties van deze FK/FD interactie op ernstige cardiovasculaire events.

Andere werkzame bestanddelen

Department of Regulatory Affairs	Date: 03-2023	Authorisation	Disk: NB/130083-10mg	Rev. 13.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------------	------------------	---------------------

Healthypharm B.V., Breda		Module 1 Administrative information and prescribing information
Etos Maagzuurremmende capsules Omeprazol 10 mg, maagsapresistente capsules, hard	RVG 113515	
omeprazol		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 - 5

De absorptie van posaconazol, erlotinib, ketoconazol en itraconazol is significant verminderd en de klinische werkzaamheid kan dus verstoord zijn. Gelijktijdig gebruik met posaconazol en erlotinib moet vermeden worden.

Werkzame stoffen die worden gemetaboliseerd door CYP2C19

Omeprazol is een matige remmer van CYP2C19, het belangrijkste enzym dat omeprazol metaboliseert. Hierdoor worden andere gelijktijdig toegediende werkzame stoffen die ook door CYP2C19 worden afgebroken, mogelijk minder goed gemetaboliseerd hetgeen kan leiden tot een hogere systematische blootstelling aan deze stoffen. Voorbeelden van zulke geneesmiddelen zijn R-warfarine en andere vitamine-K-antagonisten, cilostazol, diazepam en fenytoïne.

Cilostazol

Omeprazol, toegediend in een cross-over studie, in doseringen van 40 mg aan gezonde vrijwilligers, veroorzaakte een stijging van de C_{max} en AUC van cilostazol van respectievelijk 18% en 26%, en voor één van zijn werkzame metabolieten met respectievelijk 29% en 69%.

Fenytoïne

Het wordt aanbevolen om gedurende de eerste twee weken van de behandeling met omeprazol de fenytoïneconcentratie in het bloed te controleren en, indien de fenytoïnedosering wordt aangepast, om na afloop van de behandeling met omeprazol de fenytoïneconcentratie opnieuw te controleren en de dosis opnieuw aan te passen.

Onbekend mechanisme

Saquinavir

De gelijktijdige toediening van omeprazol met saquinavir/ritonavir resulteerde in verhoogde plasmawaarden tot ongeveer 70% voor saquinavir, geassocieerd met een goede verdraagbaarheid bij patiënten geïnfecteerd met HIV.

Tacrolimus

Er is een stijging van de concentratie tacrolimus in het serum gerapporteerd bij gelijktijdige toediening met omeprazol. Een versterkte controle van de concentraties van tacrolimus, alsmede van de nierfunctie (creatinineklaring) moet uitgevoerd worden, en indien nodig een dosisaanpassing van tacrolimus.

Methotrexaat

Bij enkele patiënten is melding gemaakt van verhoogde methotrexaatpiegels bij gecombineerde behandeling met protonpompremmers. Bij toediening van methotrexaat in hoge doses, kan tijdelijke onderbreking van omeprazol overwogen worden.

Effecten van andere werkzame stoffen op de farmacokinetiek van omeprazol

Remmers van CYP2C19 en/of CYP3A4

Omdat omeprazol wordt gemetaboliseerd door CYP2C19 en CYP3A4 kunnen werkzame stoffen die CYP2C19 of CYP3A4 remmen (zoals claritromycine en voriconazol) leiden tot een verhoging van de concentratie omeprazol in het serum omdat omeprazol minder snel wordt afgebroken. Gelijktijdige behandeling met voriconazol resulteerde in meer dan een verdubbeling van de blootstelling aan omeprazol. Omdat hoge doses omeprazol goed werden verdragen, is aanpassing van de omeprazoldosis in

Department of Regulatory Affairs	Date: 03-2023	Authorisation	Disk: NB/130083-10mg	Rev. 13.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------------	------------------	---------------------

Healthypharm B.V., Breda		Module 1 Administrative information and prescribing information
Etos Maagzuurremmende capsules Omeprazol 10 mg, maagsapresistente capsules, hard	RVG 113515	
omeprazol		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 - 6

het algemeen niet vereist. Aanpassing van de dosis dient echter wel te worden overwogen bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis en wanneer een langetermijnbehandeling is geïndiceerd.

Stoffen die CYP2C19 en/of CYP3A4 induceren

Werkzame stoffen waarvan bekend is dat ze CYP2C19 of CYP3A4 of beide induceren (zoals rifampicine en Sint-Janskruid) kunnen leiden tot een daling van de concentratie omeprazol in het serum door versnelling van het metabolisme van omeprazol.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De resultaten van drie prospectieve epidemiologische onderzoeken (met meer dan 1000 blootstellingen) duiden niet op bijwerkingen van omeprazol op de zwangerschap of op de gezondheid van de foetus/pasgeboren kind. Omeprazol kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Borstvoeding

Omeprazol wordt uitgescheiden in de moedermelk, maar heeft waarschijnlijk geen gevolgen voor de zuigeling bij gebruik van therapeutische doses.

Vruchtbaarheid

Dierstudies met het racemisch mengsel omeprazol, gegeven door orale toediening, wijzen niet op effecten ten aanzien van vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Etos Maagzuurremmende capsules Omeprazol heeft waarschijnlijk geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bijwerkingen als duizeligheid en visuele afwijkingen kunnen voorkomen (zie rubriek 4.8). Patiënten bij wie dit voorkomt, dienen niet te rijden of machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen (1-10% van de patiënten) zijn hoofdpijn, buikpijn, constipatie, diarree, winderigheid en misselijkheid/braken.

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen of werden vermoed tijdens de klinische studies en na het in de handel brengen van omeprazol. Geen enkele bijwerking hield verband met de dosering. Onderstaande bijwerkingen zijn ingedeeld naar frequentie en systeem/orgaanklasse. De frequentieklassen zijn als volgt ingedeeld: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse/frequentie	Bijwerking
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zelden:	Leukopenie, trombocytopenie
Zeer zelden:	Agranulocytose, pancytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	

Department of Regulatory Affairs	Date: 03-2023	Authorisation	Disk: NB/130083-10mg	Rev. 13.0	Approved MEB
-------------------------------------	---------------	---------------	-------------------------	-----------	--------------

Healthypharm B.V., Breda		Module 1 Administrative information and prescribing information
Etos Maagzuurremmende capsules Omeprazol 10 mg, maagsapresistente capsules, hard	RVG 113515	
omeprazol		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 - 7

Zelden:	Overgevoeligheidsreacties zoals koorts, angio-oedeem en anafylactische reacties/shock
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zelden:	Hyponatriëmie
Niet bekend:	Hypomagnesiëmie (zie rubriek 4.4)
Psychische stoornissen	
Soms:	Slapeloosheid
Zelden:	Rusteloosheid, verwardheid, depressie
Zeer zelden:	Agressief gedrag, hallucinaties
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak:	Hoofdpijn
Soms:	Duizeligheid, paresthesie, slaperigheid
Zelden:	Verandering van smaak
Oogaandoeningen	
Zelden:	Wazig zien
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Soms:	Duizeligheid
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Zelden:	Bronchospasme
Maagdarmstelselaandoeningen	
Vaak:	Buikpijn, constipatie, diarree, winderigheid, misselijkheid/braken, fundic gland poliepen (benigne)
Zelden:	Droge mond, stomatitis, gastro-intestinale candida-infecties
Niet bekend:	Microscopische colitis
Lever- en galaandoeningen	
Soms:	Verhoogde leverenzymen
Zelden:	Hepatitis met of zonder geelzucht
Zeer zelden:	Leverfalen, encefalopathie bij patiënten met een bestaande leveraandoening
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Soms:	Dermatitis, pruritus, huiduitslag, urticaria
Zelden:	Haaruitval, lichtgevoeligheid
Zeer zelden:	Erythema multiforme, Stevens-Johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse
Niet bekend:	Subacute cutane lupus erythematosus (zie rubriek 4.4)
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Zelden:	Artralgie, myalgie
Zeer zelden:	Spierzwakte
Nier- en urinewegaandoeningen	
Zelden:	Tubulo-interstitiële nefritis (met mogelijke progressie tot nierfalen)
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Zeer zelden:	Gynaecomastie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Soms:	Malaise, perifeer oedeem
Zelden:	Verhoogde transpiratie

Department of Regulatory Affairs	Date: 03-2023	Authorisation	Disk: NB/130083-10mg	Rev. 13.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------------	------------------	---------------------

Healthypharm B.V., Breda		Module 1 Administrative information and prescribing information
Etos Maagzuurremmende capsules Omeprazol 10 mg, maagsapresistente capsules, hard	RVG 113515	
omeprazol		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 - 8

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over de effecten van overdoseringen met omeprazol bij de mens. In de literatuur zijn doses tot 560 mg beschreven en er is een aantal gevallen gerapporteerd van eenmalige doses tot 2400 mg omeprazol (120 keer de gebruikelijke aanbevolen klinische dosis). Misselijkheid, braken, duizeligheid, buikpijn, diarree en hoofdpijn zijn gerapporteerd. Ook apathie, depressie en verwardheid zijn in een aantal gevallen beschreven.

De beschreven symptomen in verband met omeprazol overdosis waren van tijdelijke aard en er zijn geen ernstige gevolgen gerapporteerd. De eliminatiesnelheid bleef ongewijzigd (eerste-ordekinetiek) bij verhoogde doses. De behandeling is indien nodig symptomatisch.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: protonpompremmers, ATC-code: A02BC01

Werkingsmechanisme

Omeprazol is een racemisch mengsel van twee enantiomeren dat de secretie van maagzuur vermindert via een zeer doelgericht werkingsmechanisme. Omeprazol is een specifieke remmer van de zuurpomp in de pariëtale cel. Het heeft een snelle werking en zorgt voor beheersing van de klachten door de reversibele remming van maagzuursecretie met één dagelijkse dosis.

Omeprazol is een zwakke base en wordt geconcentreerd en omgezet in de actieve vorm in het zeer zure milieu van de intracellulaire kanaaltjes binnen de pariëtale cel, waar het enzym H⁺/K⁺-ATP-ase, de zuurpomp, remt. Dit effect op de laatste stap van de maagzuurvorming is dosisafhankelijk en zorgt voor een zeer effectieve remming van zowel de basale zuursecretie als de gestimuleerde zuursecretie, ongeacht de stimulus.

Farmacodynamische effecten

Alle waargenomen farmacodynamische effecten kunnen worden verklaard aan de hand van het effect van omeprazol op de maagzuursecretie.

Effect op de maagzuursecretie

Een eenmalige dagelijkse orale dosis omeprazol zorgt voor een snelle en effectieve remming van maagzuursecretie, zowel overdag als 's nachts, waarbij het maximale effect binnen 4 dagen behandelen wordt bereikt. Met omeprazol 20 mg wordt bij patiënten met een zweer in de twaalfvingerige darm een gemiddelde afname van de intragastrische zuurgraad over 24 uur bereikt van ten minste 80%, waarbij de

Department of Regulatory Affairs	Date: 03-2023	Authorisation	Disk: NB/130083-10mg	Rev. 13.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------------	------------------	---------------------

Healthypharm B.V., Breda		Module 1 Administrative information and prescribing information
Etos Maagzuurremmende capsules Omeprazol 10 mg, maagsapresistente capsules, hard	RVG 113515	
omeprazol		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 - 9

gemiddelde afname van de piekzuurproductie na stimulering met pentagastrine 24 uur na de toediening ongeveer 70% bedraagt.

Orale toediening met omeprazol 20 mg houdt de $\text{pH} \geq 3$ in de maag bij patiënten met een zweer in de twaalfvingerige darm gedurende gemiddeld 17 uur van de periode van 24 uur.

Als gevolg van een verminderde maagzuursecretie en een verminderde zuurgraad in de maag reduceert/normaliseert omeprazol op dosisafhankelijke wijze de blootstelling aan zuur van de slokdarm van patiënten met gastro-oesofageale refluxziekte.

De remming van maagzuursecretie is gerelateerd aan de oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijd-curve (AUC) van omeprazol en niet aan de daadwerkelijke plasmaconcentratie op een bepaald moment.

Tijdens de behandeling met omeprazol is geen tachyfylixie waargenomen.

Andere effecten gerelateerd aan zuurremming

Tijdens langetermijnbehandeling is een enigszins verhoogde frequentie van maagkliercysten gerapporteerd. Deze veranderingen zijn een fysiologisch gevolg van een duidelijke remming van de maagzuursecretie, en zijn goedaardig en lijken reversibel.

Een verminderde zuurgraad in de maag leidt, ongeacht de oorzaak (waaronder protonpompremmers), tot een verhoging in de maag van het aantal bacteriën dat gewoonlijk in het spijsverteringskanaal aanwezig is. De behandeling met zuurremmende middelen kan leiden tot een licht verhoogd risico op gastro-intestinale infecties zoals *Salmonella*- en *Campylobacter*.

Omeprazol, zoals alle zuurremmende geneesmiddelen, kan de absorptie van vitamine B₁₂ (cyanocobalamine) verminderen als gevolg van hypo- of anaciditeit. Hiermee dient rekening gehouden te worden bij patiënten met verlaagde lichaamsreserves of die risicofactoren vertonen van een verminderde absorptie van vitamine B₁₂.

Tijdens behandeling met antisecretoire geneesmiddelen stijgt het serumgastrine in reactie op de verminderde zuursecretie. Ook CgA neemt toe als gevolg van de lagere zuurgraad in de maag. De verhoogde CgA-spiegel kan onderzoeken naar neuro-endocriene tumoren verstoren.

Beschikbare aanwijzingen in de literatuur raden aan dat het gebruik van protonpompremmers vijf dagen tot twee weken vóór CgA-metingen moet worden stopgezet. Op deze manier kunnen de CgA-spiegels die mogelijk door de PPI-behandeling zijn gestegen, weer dalen tot normaalwaarden.

Bij enkele patiënten (zowel kinderen als volwassenen) op langetermijnbehandeling met omeprazol is een toename van het aantal ECL-cellen gezien, hetgeen mogelijk samenhangt met de toegenomen serumgastrinespiegel. De bevindingen worden beschouwd als klinisch niet relevant.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Omeprazol en omeprazolmagnesium zijn zuur-labiel en worden daarom oraal toegediend in de vorm van maagsapresistent granulaat in capsules of tabletten. Omeprazol wordt snel geabsorbeerd, waarbij ongeveer 1-2 uur na toediening piekconcentraties in het plasma ontstaan. Absorptie van omeprazol vindt plaats in de dunne darm en is over het algemeen binnen 3-6 uur voltooid. Gelijktijdige inname van

Department of Regulatory Affairs	Date: 03-2023	Authorisation	Disk: NB/130083-10mg	Rev. 13.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------------	------------------	---------------------

Healthypharm B.V., Breda		Module 1 Administrative information and prescribing information
Etos Maagzuurremmende capsules Omeprazol 10 mg, maagsapresistente capsules, hard	RVG 113515	
omeprazol		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 - 10

voedsel is niet van invloed op de biologische beschikbaarheid. De systemische beschikbaarheid (biologische beschikbaarheid) na een enkelvoudige orale dosis omeprazol is ongeveer 40%. Na herhaalde eenmaaldaagse toediening neemt de biologische beschikbaarheid toe tot ongeveer 60%.

Distributie

Het schijnbaar distributievolume bij gezonde vrijwilligers is ongeveer 0,3 l/kg lichaamsgewicht. Omeprazol is voor 97% gebonden aan plasma-eiwit.

Biotransformatie

Omeprazol wordt volledig gemetaboliseerd door het cytochroom-P450-systeem (CYP). Het metabolisme van omeprazol is grotendeels afhankelijk van het polymorf tot expressie gebrachte CYP2C19, dat verantwoordelijk is voor de vorming van hydroxyomeprazol, de belangrijkste metaboliet in het plasma. Het resterende deel is afhankelijk van een andere specifieke isovorm, CYP3A4, dat verantwoordelijk is voor de vorming van omeprazolsulfon. Als gevolg van de grote affiniteit van omeprazol voor CYP2C19 is er een kans op competitieve remming en metabole geneesmiddelinteracties met andere substraten voor CYP2C19. Door de lage affiniteit met CYP3A4 heeft omeprazol echter geen kans voor het remmen van het metabolisme van andere CYP3A4-substraten. Daarnaast heeft omeprazol geen remmende werking op de belangrijkste CYP-enzymen.

Ongeveer 3% van de blanke bevolking en 15-20% van de Aziatische bevolking heeft geen functioneel CYP2C19-enzym. Deze mensen worden slechte metabolisatoren genoemd. Bij dergelijke individuen wordt omeprazol waarschijnlijk hoofdzakelijk gemetaboliseerd door CYP3A4. Na herhaalde eenmaaldaagse toediening van 20 mg omeprazol was de gemiddelde AUC bij slechte metabolisatoren 5 tot 10 maal hoger dan bij individuen met een functionerend CYP2C19-enzym (uitgebreide metabolisatoren). De gemiddelde piekplasmaconcentraties in het plasma waren ook hoger (3 tot 5 maal). Deze bevindingen hebben geen implicaties voor de dosering van omeprazol.

Eliminatie

De plasma eliminatiehalfwaardetijd van omeprazol is over het algemeen korter dan één uur, zowel na eenmalige als na herhaalde, orale, eenmaaldaagse toediening. Omeprazol wordt tussen twee doseringen volledig uit het plasma geëlimineerd en heeft niet de neiging om te accumuleren bij eenmaaldaagse toediening. Bijna 80% van een orale dosis omeprazol wordt als metaboliet uitgescheiden via de urine. Het resterende gedeelte wordt uitgescheiden in de feces, voornamelijk via de gal.

Lineariteit/non-lineariteit

De AUC van omeprazol neemt toe bij herhaalde toediening. Deze toename is afhankelijk van de dosis en resulteert in een niet-lineaire dosis-AUC-verband na herhaalde toediening. Deze tijd- en dosisafhankelijkheid wordt veroorzaakt door een afname van het eerste doorgang (first-pass) metabolisme en de systemische klaring, waarschijnlijk als gevolg van de remming van het CYP2C19-enzym door omeprazol en/of de metabolieten (bijvoorbeeld het sulfon). Van geen enkele metaboliet zijn effecten op de secretie van maagzuur aangetoond.

Speciale patiëntengroepen

Verminderde leverfunctie

Department of Regulatory Affairs	Date: 03-2023	Authorisation	Disk: NB/130083-10mg	Rev. 13.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------------	------------------	---------------------

Healthypharm B.V., Breda		Module 1 Administrative information and prescribing information
Etos Maagzuurremmende capsules Omeprazol 10 mg, maagsapresistente capsules, hard	RVG 113515	
omeprazol		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 - 11

Bij patiënten met een verminderde leverfunctie wordt omeprazol minder goed gemetaboliseerd waardoor de AUC hoger is. Bij eenmaaldaagse toediening is geen neiging tot accumulatie van omeprazol geconstateerd.

Verminderde nierfunctie

De farmacokinetiek van omeprazol, waaronder de systemische biologische beschikbaarheid en de eliminatiesnelheid, is onveranderd bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

Ouderen

Bij ouderen wordt omeprazol iets minder snel gemetaboliseerd (75-79 jaar oud).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Tijdens levenslange onderzoeken met ratten die werden behandeld met omeprazol zijn gastrische ECL celhyperplasie en ECL celcarcinoïden waargenomen. Deze veranderingen zijn het gevolg van aanhoudende hypergastrinemie als gevolg van zuurremming. Vergelijkbare bevindingen zijn gerapporteerd na de behandeling met H₂-receptorantagonisten, protonpompremmers en na gedeeltelijke fundectomie. Deze veranderingen zijn dus niet het gevolg van een rechtstreeks effect van specifieke werkzame stoffen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule-inhoud:

Suikerbolletjes (bestaande uit maïszetmeel en sucrose)

Natriumlaurylsulfaat

Dinatriumwaterstoffosfaat

Mannitol (E421)

Hypromellose

Macrogol 6000

Talk

Polysorbaat 80

Titaandioxide (E171)

Methacrylzuur-ethylacrylaat copolymeer (bevat natriumlaurylsulfaat en polysorbaat 80)

Capsulewand:

Gelatine

Titaandioxide (E171)

Drukinkt voor capsulewand:

Schellak glaze, gedeeltelijk veresterd

Zwart ijzeroxide (E172)

Propyleenglycol

Ammoniumhydroxide

Department of Regulatory Affairs	Date: 03-2023	Authorisation	Disk: NB/130083-10mg	Rev. 13.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------------	------------------	---------------------

Healthypharm B.V., Breda		Module 1 Administrative information and prescribing information
Etos Maagzuurremmende capsules Omeprazol 10 mg, maagsapresistente capsules, hard	<i>RVG</i> 113515	
omeprazol		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 - 12

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

OPA/Al/PVC-Al blister: 3 jaar

HDPE fles: 4 jaar

HDPE fles, na eerste opening:

100 dagen

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C

OPA/Al/PVC-Al blisterverpakking: bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht

HDPE fles: de fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

OPA/Al/PVC-Al blisterverpakking:

7, 14, 15, 28, 30 capsules

HDPE fles met silicagel droogmiddel in de polypropyleen deksel:

5, 7, 14, 15, 28, 30 capsules

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Healthypharm B.V.

Van de Reijtstraat 31-E

4814 NE Breda

Nederland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

- Etos Maagzuurremmende capsules Omeprazol 10 mg, maagsapresistente capsules, hard RVG
113515

Department of Regulatory Affairs	Date: 03-2023	Authorisation	Disk: NB/130083-10mg	Rev. 13.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------------	------------------	---------------------

Healthypharm B.V., Breda		Module 1 Administrative information and prescribing information
Etos Maagzuurremmende capsules Omeprazol 10 mg, maagsapresistente capsules, hard	<i>RVG</i> 113515	
omeprazol		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 - 13

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 november 2013

Datum van laatste hernieuwing: 20 november 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 2 maart 2023

Department of Regulatory Affairs	Date: 03-2023	Authorisation	Disk: NB/130083-10mg	Rev. 13.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------------	------------------	---------------------